

《小特集》

心臓不整脈におけるコンピュータ・シミュレーション

難波 経 豊***・八尾 武 憲**・芦原 貴 司**
池田 隆 徳**・中沢 一 雄**

ABSTRACT Computer simulation relating to a cardiovascular system is divided into two categories. One is the simulation for the cardiac hemodynamics such as the blood flow in the vascular system. Another is the simulation for the cardiac electrophysiology, that is, the cardiac electrical phenomena such as the myocardial activation propagation. Cardiac fibrillation, when induced in the ventricular myocardium, becomes a fatal tachyarrhythmia, leading a sudden cardiac death. Thus far, many investigators have investigated the myocardial activation propagation during the cardiac fibrillation, and have often taken advantage of the computer simulation to analyze the details. In this review, we show the actual procedures for simulating the myocardial activation propagation, and also show its fruits on the analysis of the detailed mechanisms of the cardiac fibrillation.

1. はじめに

心臓は心筋細胞によって構成され、体内で血液ポンプの役割を担う重要な臓器である。心筋細胞は電気的興奮により収縮する。この電気的興奮は細胞内外の電位差(膜電位)で規定される。非興奮状態の心筋細胞の膜電位(静止膜電位)は $-80 \sim 90\text{mV}$ であり、これが上昇(脱分極)して閾値電位を越えると、膜電位はさらに急激に上昇して活動電位を生じる。これにより心筋細胞は電気的に興奮し、収縮する。活動電位はしばらく持続した後、徐々に低下(再分極)し、静止膜電位に戻る。これにより心筋細胞の収縮は終了する。心筋細胞の電気的興奮は隣り合う心筋細胞へ伝播する。電気的興奮が心臓全体に伝播すると心臓は収縮し、大動脈および肺動脈に血液を送り出す。その後、心臓全体が再分極することによって心臓は拡張し、大静脈および肺静脈から血液を吸い込む。

心血管系のシミュレーションは、「血行動態」のシミュレーションと「電気生理」のシミュレーションの2種類に大きく分類される。前者は血液の流速・圧など心血管系の流体力学に関連するシミュレーションで

ある。後者は心筋細胞のイオン動態や、心筋組織の興奮伝播様式など心臓電気生理学(不整脈学)に関連するシミュレーションである。

心臓の「細動」現象は心房筋・心室筋のいずれにおいても生じる不整脈現象の1つであり、後者の場合は重篤な致死性不整脈となり突然死の原因として知られる。これまでに多くの研究者によって細動における興奮伝播様式が検討されてきた。動物実験では、多数の心筋局所電位を同時に捉える「マッピング」記録を用いてその解析が行われてきた。しかし、細動における興奮伝播様式は非常に複雑であるため、詳細な解析についてはしばしばコンピュータシミュレーションが用いられてきた。

本稿では、突然死の原因である「細動」における興奮伝播様式の解明に用いられてきた「電気生理」のシミュレーションについて、その成果とともに概説する。

2. 心筋モデル

心筋の興奮伝播シミュレーションでは、心筋の興奮特性を数値化した心筋モデルを単位体積に含まれる心筋細胞群1ユニットとして使用する。そして、多数のユニットを電気的に結合することで仮想心筋組織片として興奮媒質を作成し、これを実験系として用いる。心筋モデルには「オートマトンモデル」と「イオンチャンネルモデル」の2種類がある。

2.1 オートマトン(状態遷移則)モデル

心筋細胞は内部刺激(伝播してきた興奮による刺激)

Computer Simulation on Cardiac Arrhythmias. By *Tsunetoyo Namba* (Dept. of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences), *Takenori Yao*, *Takashi Ashihara*, *Takanori Ikeda* and *Kazuo Nakazawa* (Working Group on Cardiac Simulation and Mapping)

* 香川県立医療短期大学臨床検査学科

** Working Group on Cardiac Simulation and Mapping

や外部刺激(外部からの刺激)によって脱分極するが、脱分極すると一時的に刺激に対して反応を示さなくなり、再分極過程で徐々に回復する。刺激に対して反応を示さないこの期間を「不応期」という。オートマトンモデルでは、心筋細胞の状態を「刺激に対する反応性(不応期特性)」が異なるいくらかの段階に設定し、刺激後における段階の遷移則や、各段階の「持続時間」「電氣的興奮が隣り合う心筋細胞に伝播する速度」などが定義されている。オートマトンモデルを用いることによって、実験や臨床で得られた活動電位や不応期特性のデータを心筋興奮伝播のシミュレーションに直接反映させることができる。さらに、コンピュータリソースを過剰に使うことなく、しかも、短時間で計算が可能であることから、このモデルはMoe GK¹⁾をはじめ多くの研究者によって興奮伝播のシミュレーションに使用され、そして改良されてきた。

2.2 イオンチャンネルモデル

心筋の電気現象は心筋細胞膜のイオンチャンネルを介したイオン電流によって生じる。イオンチャンネルモデルは、心筋細胞膜のイオンチャンネルの特性を常微分方程式として数値化したモデルであり、これによりイオンチャンネル動態に基づく詳細なシミュレーションが可能である。心筋の代表的なイオンチャンネルモデルとして、Beeler-Reuter (BR)モデル²⁾や、より簡素化されたFitzHugh-Nagumo (FHN)モデル^{3,4)}、また、最新のLuo-Rudy (LR)モデル⁵⁾などがある。イオンチャンネルモデルの計算には、オートマトンモデルと比較して多くのコンピュータリソースが必要であり、さら

に計算負荷が大きく計算に時間がかかる。膨大な数のユニットで構築された興奮媒質でのシミュレーションでは、莫大なコンピュータリソースと計算負荷がかかるため、計算にスーパーコンピュータが用いることもある^{6,7)}。

2.3 興奮媒質

バーチャル心筋組織としての興奮媒質には単純興奮媒質と心臓形状興奮媒質の2種類があり、前者はさらに剥離心筋(2次元平面)および切り出し心筋(3次元ブロック)のモデルに分類される。また、ユニットを球面状に配列した球面媒質も、比較的単純に対応させた心房モデルとして心房での基本的な興奮伝播パターンの解析に用いられる。

2.4 興奮伝播シミュレーションの実際

作成した興奮媒質に刺激を行い、誘発された興奮の伝播様式を解析する。イオンチャンネルモデルで構築された興奮媒質をシミュレーションに用いるならば、心筋細胞の活動電位やイオン動態などの詳細なデータを得ることもできる。さらに、この興奮伝播における擬似心電図の計算も可能である。

ここで筆者のシミュレーション環境を紹介する。プログラムソースのコーディングには計算速度の速いC++を使用している。コンパイラにはBorland. C++ Builder (Borland社)を使用し、Microsoft. Windows (Microsoft社)で作動するGraphical User Interface (GUI)ソフトとして作成している。図1はLuo-Rudyモデルによるシミュレーションのために作成したソフト「LR simulator」である。近年、Windowsの普及は著し

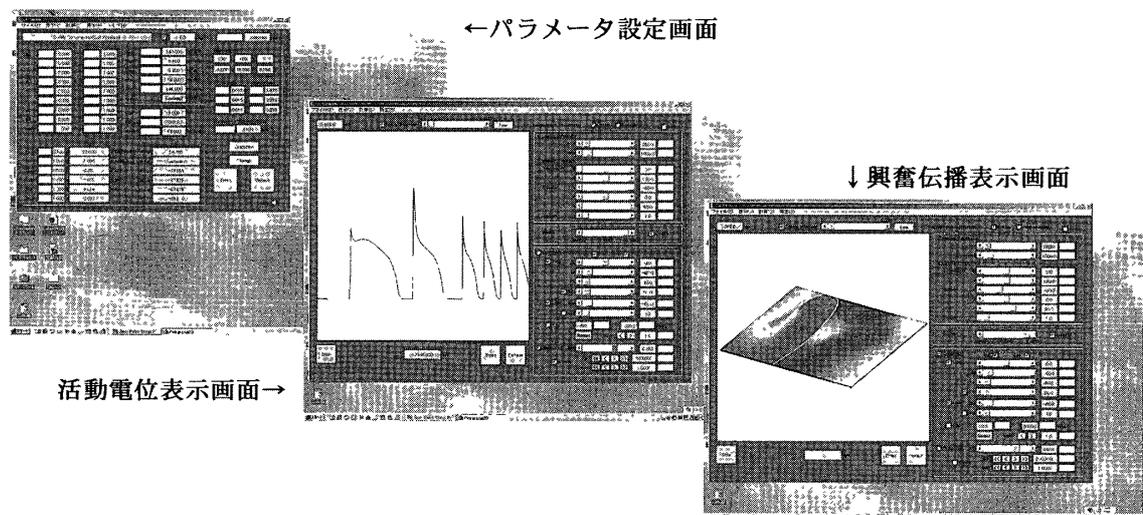


図1 自作シミュレーションソフト「LR simulator」

く、これをオペレーションシステムとしたコンピュータは非常に多い。したがって、Windows上で作動するソフトとして作成しておけば、これを実行できる環境はいたる所にあり、シミュレーションのための特別な環境を必要としない。また、GUIソフトとして作成することによって、設定の異なる様々なシミュレーションを簡単に行うことができる。したがって、多くのシミュレーションはWindowsをオペレーションシステムとしたパーソナルコンピュータで計算されている。しかしながら、心臓形状興奮媒質などの大規模シミュレーションでは非常に大きな計算負荷がかかるため、パーソナルコンピュータでは計算に莫大な時間がかかる。したがって、このようなシミュレーションの計算にはスーパーコンピュータを用いる場合もある。

計算によって得られたデータは、コンピュータグラフィックスによってコンピュータ画面上に表示される。表示には、一般に、等電位図または等時間図が用いられる。筆者は、電位依存色による3次元動画として表示しており、これは等電位図に相当する。コンピュータグラフィックスに関するコーディングにはOpenGLを用いており、前述のGUIソフトに組み込んでいる。したがって、シミュレーションで得られた興奮伝播様式はカラーグラフィックス動画としてWindows上に表示される。さらに、イオンチャンネルモデルで構築された興奮媒質をシミュレーションに用いるならば、活動電位だけでなく、イオンチャンネル動態やイオン電流などのデータを用いたグラフィックス表示も可能である。

近年、心筋の「APD restitution」が細動の発生に大きく関わるということが報告され、細動の発生機序として注目されている⁶⁷⁾。「APD restitution」は、「脱分極に先行する再分極完了からの経過時間(拡張期時間)」と「脱分極に続く活動電位の持続時間」をそれぞれ横軸と縦

軸にしてプロットすることによる曲線として表現され、この曲線の傾きが急峻であれば細動が発生するとされる。近年、筆者らは、このAPD restitutionの作用をコンピュータグラフィックスとして可視化するために、シミュレーションで得られたデータを、脱分極時には電位依存色で、再分極完了から次の脱分極までは時間依存色で表示するアルゴリズムを開発し、興奮伝播様式の解析に使用している⁸⁾。

3. 心筋興奮伝播様式

心筋細胞は外部刺激によって脱分極して電氣的興奮を生じる。この電氣的興奮は隣り合う心筋細胞を内部刺激として脱分極させ、これが興奮波となって隣り合う心筋細胞へ次々に伝播する。外部刺激によって生じる興奮波には「planar wave」と「radial wave」がある。前者は媒質端への線状刺激によって興奮が一方向に伝播するパターンである。図2a-cは、Luo-Rudyモデルを用いて構築した30×30mmの心筋組織に相当する興奮媒質で、その1辺を刺激(S1)して誘発したplanar waveである。心筋細胞は、脱分極すると活動電位を生じ、膜電位の高い不応期を経て、徐々に再分極する。したがって、興奮波の最前線である「興奮前面(wavefront)」の後ろには、膜電位が高く不応期の時期にあるrefractory tailが続き、「興奮後面(waveback)」で興奮波は終了する。後者は媒質局所への点状刺激によって興奮が同心円状に伝播するパターンである。媒質の縦方向および横方向への興奮伝導性(conductivity)の差異を「異方向性(anisotropy)」といい、媒質に異方向性があればradial waveは楕円状に、なければ円状になる。

興奮波が心筋内で旋回して持続する状態をリエントリーといい、頻脈性不整脈の原因となる。リエントリー性興奮伝播には次の2種類がある。

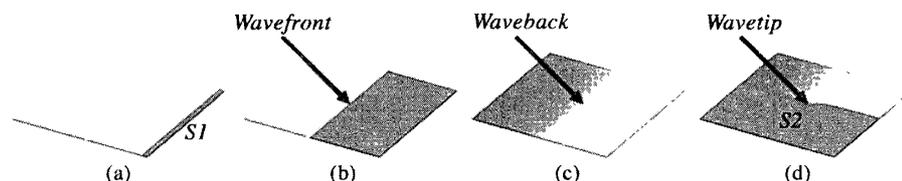


図2 Crossfield stimulation法によるspiral waveの誘発。

(a) 2次元興奮媒質の一边に1回目の外部刺激(S1)を行い、興奮波としてplanar waveを誘発する。(b) planar waveは対辺に向かって伝播する。興奮伝播の最前線が興奮前面(wavefront)であり、この後ろに膜電位が高く不応期の状態であるrefractory tailが続く。(c) 興奮後面(waveback)によって興奮波は終了する。(d) wavebackが媒質中央を通過する時に、これに直行するように媒質左半面に2回目の外部刺激(S2)を行う。これによって断端を伴う興奮波が生じ、この断端を先端(wavetip)としてspiral waveを形成する。

3.1 Ordered reentry

決められた回路を巡回する興奮伝播を「ordered reentry」という。このうち、巡回回路が解剖学的に決められたものを「解剖学的リエントリー (anatomical reentry)」という。興奮が、心房内の解剖学的構造物(三尖弁, 分界稜, 卵円孔など)を巡回すると「心房粗動」を形成し, 心室内の解剖学的構造物(心室筋とプルキンジ線維との間など)を巡回すると「単形性心室頻拍」を形成する。興奮が心房と心室の間を巡回すると「上室性頻拍」を形成する。また, 解剖学的に決められていない心筋梗塞巣の周囲や, 心筋梗塞巣と正常心筋の間でも安定した興奮巡回が生じ, 「単形性心室頻拍」を形成する。

3.2 Random reentry

巡回回路が常に変化する興奮伝播を「random reentry」という。この巡回回路は心筋の電気生理学的特性によって決められるため, 「機能的リエントリー (functional reentry)」ともいう。random reentryは「細動」のメカニズムであり, 心房筋で生じると「心房細動」を, 心室内で生じると「心室細動」を形成する。そして, このrandom reentryの詳細なメカニズムの解明には動物実験とともにコンピュータシミュレーションが広く用いられてきた。

1960年代にMoe GKはコンピュータシミュレーションにより, 多数の小興奮波(wavelet)が心筋で互いに分裂・融合を繰り返しながら無秩序に存在する“multiple wavelet説”を心房細動の興奮伝播様式として提唱し, その機序として媒質の不均質性を示唆した(図3)¹⁾。Allessieらはこのwaveletを機能的リエントリーと解釈し, イヌ心臓での心房細動の興奮伝播を用いて説明した⁹⁾¹⁰⁾。彼らはさらにwaveletの成立機序として“Leading circle説”を提唱し, その特徴を,

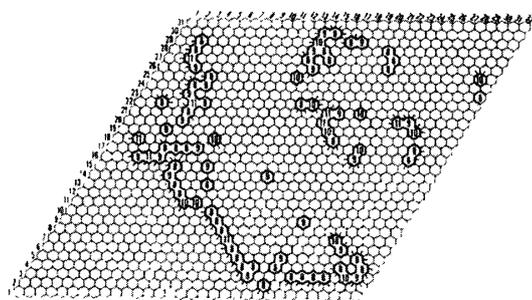


図3 Moeによる興奮伝播シミュレーション。Moeはオートマトンモデルを用いた興奮伝播シミュレーションにより, 心房細動の機序としてrandom reentryを提唱した(文献1より引用)。

- ① 巡回中心は周囲の巡回興奮が絶えず侵入しているため常に不応期の状態にある
- ② wavefrontの前方に興奮間隙(excitable gap: 不応期から脱した興奮可能領域)が存在しないか極めて少ない

と説明している(図4a)。また, 細動の持続には, 独立したwaveletの数が重要であるとする「critical number」に言及している。その他, 心筋のanisotropyが原因で生じるanisotropic reentry¹¹⁾や, 8の字を描くように巡回するFigure-of-eight reentry¹²⁾といった機能的リエントリーが心筋梗塞後の現象として報告されている。

1990年代になりDavidenkoらは, イヌ心外膜における心室細動中の光学的マッピングで「spiral wave: 渦巻き興奮波」を観察し, “Spiral wave説”を提唱した(図5a)¹³⁾。現在では, Leading circle説に代わり, Spiral wave説が機能的リエントリーの成立機序として有力である¹⁴⁾¹⁸⁾。

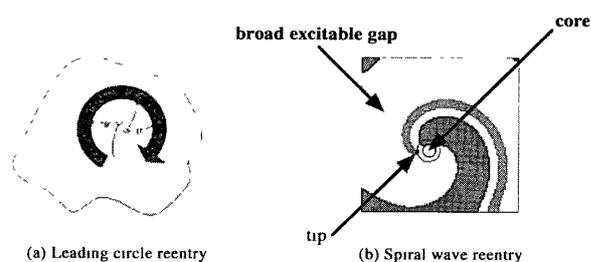
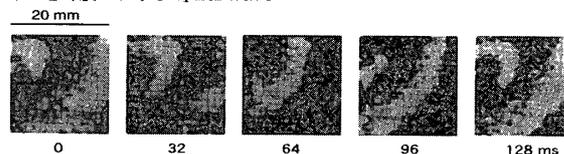


図4 機能的リエントリーの成立機序。(a) Leading circle reentry: 巡回中心は絶えず興奮が侵入することにより常に不応期の状態にあり, excitable gapはないか極めて少ないとされる(文献9より引用)。(b) Spiral wave reentry: 巡回中心は非興奮領域であるコアを伴い, wavefrontとrefractory tailが接するwavetipはこの領域の周囲を巡回する。wavefront前方には広いexcitable gapを伴う。

(a) イヌ心外膜におけるSpiral wave



(b) 化学媒質におけるSpiral wave (Belousov-Zhabotinsky 反応)

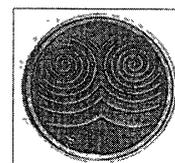


図5 Spiral wave reentry. (a) イヌ心外膜で観察されたspecial wave(文献13より引用)。(b) 化学媒質のBelousov-Zhabotinski反応で観察されたspiral wave(文献19より引用)。

4. Spiral wave reentry

spiral waveは心筋に特異な現象ではなく、Davidenkoらの報告に先立ってWinfreeは化学反応における現象として報告している(図5b)¹⁹⁾。このspiral waveのメカニズムは、動物実験とコンピュータシミュレーションによって検討されてきたが、その複雑性から詳細な検討は主にコンピュータシミュレーションによって先導されてきた。

spiral waveは、planar waveやcircular waveが分裂(breakup)し、そのwavefrontに断端が生じることによって発生する。コンピュータシミュレーションでspiral waveを誘発する方法としてcrossfield stimulation法を用いることが多い。まず媒質の一辺に1回目の刺激(S1)を行いplanar waveを誘発する(図2a)。planar waveは刺激辺からその対辺に向かって伝播し、その後にrefractory tailおよびwavebackを伴う(図2b-c)。このwavebackに直行するように2回目の刺激(S2)を行うことにより、breakupして断端を伴うwavefrontが誘発される(図2d)。breakupしたwavefrontはその断端においてwavebackと接する。この接点(wavetip)を中心にwavefrontがwavebackを追いかけることにより旋回興奮を生じ、spiral waveを形成する。spiral waveは次の特徴を伴う(図4b)。

- ① 旋回中心には興奮できるが興奮していない「コア領域」が存在し、wavetipはこの周囲を旋回する
- ② wavefrontの前方には広いexcitable gapが存在するwavefrontの伝播速度はその曲率(curvature)に依存す

る²⁰⁾。すなわち、wavefrontの曲率が大きければその伝播速度は遅く、一定以上の曲率で伝播は途絶する。逆にwavefrontの曲率が小さければその伝播速度は速い。spiral waveのwavefrontはwavetipに近いほどその曲率は大きくなる。したがって、wavetip周囲ではwavefrontの伝播は途絶するため、spiral waveの中心付近には興奮波の及ばない領域が生じる。この領域が前述のコア領域であり、wavefrontはwavetipを先頭にコア領域の周囲を旋回する状態を形成する。

wavetipが定位置を旋回するとspiral waveの旋回中心も一定である。これをstable spiral waveといい、心電図では単形性の波形となる。単形性心室頻拍の興奮伝播様式にはordered reentryも考えられるが、このstable spiral waveも単形性心室頻拍のメカニズムに相違ない。wavetipの旋回位置が移動するとspiral waveの旋回中心も移動し、この現象をmeandering現象という(図6)。spiral waveがmeandering現象を伴うと、心電図では多形性を呈し、これは多形性心室頻拍や心室細動の興奮伝播様式と考えられている^{13,15,21~27)}。

さらに、spiral waveは、自発的に、または、外部からの刺激によって複数のspiral waveに分裂する(breakup現象)^{8,9,23,28)}。この時、心電図は多形性で非常にランダムな波形を呈す。筆者らは、spiral waveの自発的なbreakup現象がmeandering現象によって引き起こされることを、コンピュータシミュレーションと、前述のアルゴリズムを用いたグラフィックス表示によって明らかにし、その詳細なメカニズムを報告した⁸⁾。図7は、Luo-Rudyモデルによる活動電位波形に表示色を

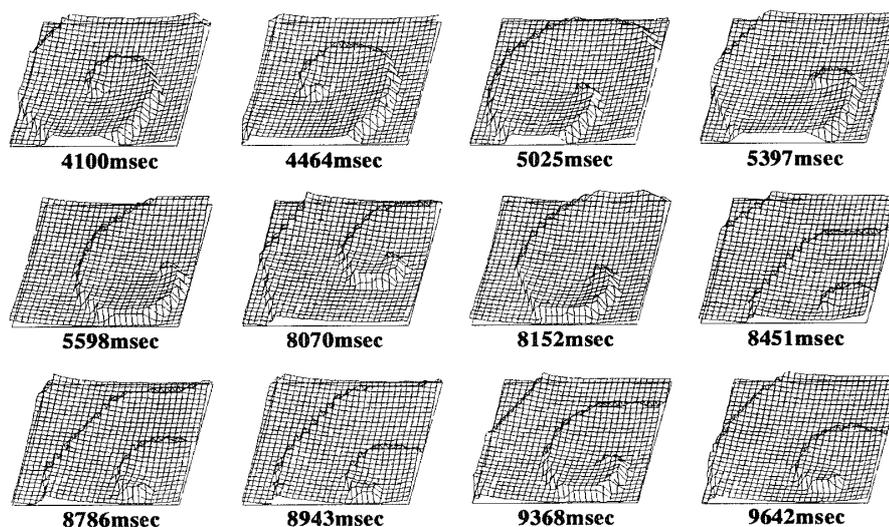


図6 Spiral waveのmeandering現象(オートマトンモデル)。興奮伝播は膜電位を高さとした3次元で構築され、鳥瞰図として表示されている。spiral waveが中央から右下へ移動していく「meandering現象」が観察される(文献13より引用)。

重ねたものと、これを用いて表示された興奮伝播である。図7aは電位依存色のみ、図7bは開発したアルゴリズムによる表示である。前者と比較して、後者ではwavebackが強調され、興奮間隙には再分極後の経過時間の分布が表示される。後者の表示アルゴリズムでspiral waveを観察したものが図8である。Crossfield stimulation法(図8:375-395ms)によって誘発されたspiral waveは、wavetipがwavebackに沿って移動し(図8:415-455ms:meandering現象)、興奮間隙に拡張期時間の不均一性を生じる(図8:475-515ms:興奮間隙におけるグラデーションカラー)。次の興奮波が伝播すると(図8:475-555ms)、APD restitutionの作用によって活動電位持続時間に不均一性を生じる。これにより、元コア領域周囲で高い膜電位が遷延し、scallop領域を形成する(図8:535-595ms)。この領域では、不応期の遷延から局所的に興奮性の低下が遷延する。この領域へ興奮波が到達すると(図8:575ms)、興奮波は自発的に

に分裂を生じる(図8:595ms:breakup現象)。

このように、spiral waveのmeandering現象やbreakup現象が細動のメカニズムとして提唱されている。単形性や多形性の心室頻拍はしばしば心室細動に移行する。心室細動に移行すれば、速やかな蘇生がない限り致死的である。この移行はspiral waveのbreakup現象で説明される。しかし、近年、「breakup現象は一時的でありすぐに単一のspiral waveへ回復する」とするspatio-temporal self-organization現象が報告された。これにより、心房細動の機序の新たな仮説として、「細動中には恒常的な1つのspiral wave(mother wave)が存在し、そのmeandering現象のためにbreakup現象やnew wavefront発生が生じて新たなspiral wave(daughter wave)を形成するがspatio-temporal self-organization現象によってまもなく1つのspiral waveに再度収束し、これを繰り返す」とする“Single meandering spiral wave説”が提唱され、注目されている^{16,21-23)}。

(a) 電位依存色による表示



(b) 電位依存色(活動電位)と時間依存色(静止電位)による表示

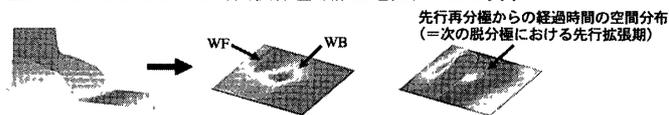


図7 興奮伝播の表示アルゴリズム。表示色を重ね合わせたLuo-Rudyモデルによる活動電位波形(左)と、これによって表示された2種類の興奮伝播様式(中央・右)である。(a)電位依存色だけで興奮伝播を表示すると、wavefront(WF)は明確に表示されるが、waveback(WB)の表示は曖昧である。さらに、興奮間隙には静止膜電位であること以外の情報は何も表示されない。(b)電位依存色(活動電位)と時間依存色(静止電位)の併用により、wavefrontだけでなくwavebackも明確に表示される。さらに、興奮間隙には先行再分極からの経過時間の空間分布が表示される。この経過時間は次の脱分極における先行拡張期となり、APD restitutionにおける重要な因子の1つである。

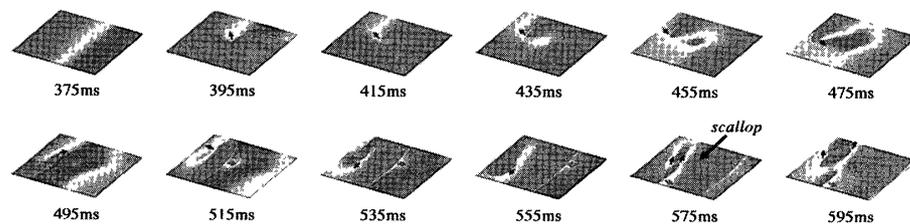


図8 Spiral waveのmeandering現象によって誘発される自発的なbreakup現象(Luo-Rudyモデル)。Crossfield stimulation法(375-395ms)によって誘発されたspiral waveは、wavetipがwavebackに沿って移動し(415-455ms:meandering現象)、興奮間隙に拡張期時間の不均一性を生じる(475-515ms:興奮間隙におけるグラデーションカラー)。次の興奮波が伝播すると(475-555ms)、APD restitutionの作用によって活動電位持続時間に不均一性が生じる。これにより、元コア領域周囲で高い膜電位が遷延し、scallop領域を形成する(535-595ms)。この領域では、不応期の遷延から一時的な興奮性が低下する。この領域へ興奮波が到達すると(575ms)、興奮波は自発的に分裂を生じる(595ms:breakup現象)。

また, spiral wave の meandering 現象は新しい興奮波 (new wavefront) を誘発することも報告されている^{23,29,30)}。さらに, meandering spiral wave は, 解剖学的構造物の周囲を巡回する ordered reentry に移行することがあり, これを attachment 現象という^{25,26)}。また, その逆の現象も生じる。このような現象は, 心房細動と心房粗動との移行に相当する。

媒質特性の不均一性も spiral wave の動態に影響する。媒質局所の不応期延長は, 一時的な局所伝導途絶または遅延を生じ, spiral wave の発生や, breakup 現象, meandering 現象を引き起こす³¹⁾。さらに, 心筋の3次元構造が細動発生に影響することが報告され, 心室形状3次元媒質でのシミュレーションによる評価も行われている (図9)³²⁻³⁴⁾。

5. おわりに

最近の動物実験では, 電位依存性の発光物質で染色した心筋を CCD カメラや高速ビデオカメラで撮影することによる高解像度の膜電位光学マッピングが行われるようになり, これまでのシミュレーション結果を裏付けるデータが得られている。このような動物実験データの解析や表示にもコンピュータシミュレーションで培われた技術が用いられている。

また, 不整脈の機序だけでなく, 薬剤の抗不整脈機序やその効果, 不整脈の原因部位を高周波で焼却する「アブレーション治療」の効果, また, ペーシングによる細動治療の可能性などもシミュレーションを用いて検討され, 不整脈診療に役立てられている^{35,36)}。

IT 産業が不況といわれる昨今であるにもかかわらず, コンピュータ環境の進歩はとどまる所を知らない。これに伴い, コンピュータシミュレーションを不整脈分野に貢献させる可能性も絶えず広がっている。このような可能性を常に見出していくことによって, 心疾

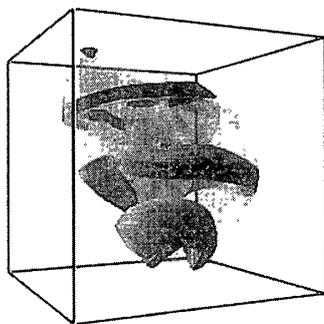


図9 心室形状3次元媒質における Spiral wave (Luo-Rudy モデル)。

患の解明や, 臨床における診断・治療能力の向上に還元していくことが重要である。

参考文献

- 1) G. K. Moer, A computer model of atrial fibrillation, *Am Heart J.* **67**, 200/220 (1964)
- 2) G. W. Beeler and H. Reuter: Reconstruction of the action potentials of ventricular myocardial fibers, *J Physiol*, **268**, 177/210 (1977)
- 3) R. Fitzhugh: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys J.* **1**, 445/466 (1961)
- 4) J. Nagumo, S. Arimoto and S. Yoshizawa: An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc IRE*, 2061/2070 (1962)
- 5) C. H. Luo and Y. Rudy: A model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization, and their interaction, *Circ Res.* **68**, 1501/1526 (1991)
- 6) T. Suzuki, T. Ashihara, M. Inagaki, T. Namba, T. Ikeda and K. Nakazawa: Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System, 193/204, Springer-Verlag (2000)
- 7) K. Nakazawa, T. Suzuki, T. Ashihara, M. Inagaki, T. Namba, T. Ikeda and R. Suzuki: Clinical Application of Computational Mechanics for the Cardiovascular System, 217/241, Springer-Verlag (2000)
- 8) T. Namba, C. Fujimoto, T. Ashihara, T. Yao, A. Kawase and K. Nakazawa: Dynamic heterogeneity in refractoriness around a core region leads the spiral wave into spontaneous breakup in computer myocardial tissue models, *Circulation*, **106** (Suppl II), 127 (2002)
- 9) M. A. Allesie, F. I. Bonke and F. J. Schopman: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia III The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle, *Circ Res.* **41**, 9/18 (1977)
- 10) M. A. Allesie, W. J. Lammers, F. I. Bonke and J. Hollen: Cardiac Arrhythmia, 265, Grune & Stratton (1985)
- 11) M. A. Allesie, M. J. Shaltij, C. J. Kirchhof, L. Boersma, M. Huybers and J. Hollen: Experimental electrophysiology and arrhythmogenicity: Anisotropy and ventricular tachycardia, *Eur Heart J.* **10**, 2/8 (1989)
- 12) N. El-Sherif: Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias, 363/378, Grune & Stratton (1985)
- 13) J. M. Davidenko, A. V. Pertsov, R. Salomonsz, W. Baxter and J. Jalife: Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle, *Nature*, **355**, 349/351 (1992)
- 14) J. Jalife, J. M. Davidenko and D. C. Michaels: A new prospective on the mechanism of arrhythmias and sudden death: spiral waves of excitation in heart muscle, *J Cardiovasc Electrophysiol*, **2**, S133/152 (1991)
- 15) A. V. Pertsov, J. M. Davidenko, R. Salomonsz, W. Baxter and J. Jalife: Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle, *Circ Res.* **72**, 631/650 (1993)
- 16) T. Ikeda, T. Uchida, D. Hough, J. J. Lee, M. S. Fishbein, W. J. Mandel, P. S. Chen and H. S. Karagueuzian: Mechanism of

- spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core, *Circulation*, **94**, 1962/1973 (1996)
- 17) C A Athill, T. Ikeda, Y. H. Kim, T. J. Wu, W. J. Mandel and P. S. Chen: Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wavefronts in isolated canine right atria, *Circulation*, **98**, 1556/1567 (1998)
 - 18) 中沢, 鈴木: 2次元 FHN モデル媒質での興奮波の分裂と相互作用 - 頻拍から細動への転化のメカニズムとの関連で -, *医用電子と生体工学*, **35**, 12/22 (1998)
 - 19) A T Winfree: Spiral waves of chemical activity, *Science*, **175**, 634/636 (1972)
 - 20) C Cabo, A. M. Pertsov, W. T. Baxter, J. M. Davidenko, R. A. Gray and J. Jalife: Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle, *Circ Res*, **75**, 1014/1028 (1994)
 - 21) 池田, 杉, 山口, H. J. Karaguezian and P. S. Chen: 心房細動の成立機序: 単一リエントリー説, *心電図*, **18**, 179/189 (1998)
 - 22) T. Ikeda, L. Czer, A. Trento, C. Hwang, J. J. Ong, D. Hough, M. C. Fishbein, W. J. Mandel, H. J. Karaguezian and P. S. Chen: Induction of meandering functional reentrant wavefront in isolated human atrial tissues, *Circulation*, **96**, 3013/3020 (1997)
 - 23) T. Ikeda, T. J. Wu, T. Uchida, D. Hough, M. C. Fishbein, W. J. Mandel, P. S. Chen and H. J. Karaguezian: Meandering and unstable reentrant wave fronts induced by acetylcholine in isolated canine right atrium, *Am J Physiol*, **273**, 631/650 (1993)
 - 24) AT Winfree: Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media, *Chaos*, **1**, 303/334 (1991)
 - 25) R. A. Gray, J. Jalife, A. V. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko, A. M. Pertsov and A. T. Winfree: Mechanisms of cardiac fibrillation, *Science*, **270**, 1222/1223 (1995)
 - 26) T. Ikeda, M. Yashima, T. Uchida, D. Hough, M. S. Fishbein, W. J. Mandel, P. S. Chen and H. S. Karaguezian: Attachment of meandering reentrant wave front to anatomical obstacles in the atrium; Role of the obstacle size, *Circ Res*, **81**, 753/764 (1997)
 - 27) R. A. Gray, J. Jalife, A. V. Panfilov, W. T. Baxter, C. Cabo, J. M. Davidenko and A. M. Pertsov: Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in isolated rabbit heart, *Circulation*, **91**, 2454/2469 (1995)
 - 28) D. de la Fuente, B. Sasyniuk, G. K. Moe: Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue, *Circulation*, **44**, 803/809 (1971)
 - 29) R. B. Schuessler, T. M. Grayson, J. L. Bromberg, J. L. Cox and J. P. Boineau: Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium, *Circ Res*, **71**, 1254/1267 (1992)
 - 30) R. A. Gray, A. M. Pertsov, J. Jalife: Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart, *Circulation*, **94**, 2649/2661 (1996)
 - 31) T. Namba, T. Ashihara, K. Nakazawa and T. Ohe: Spatial heterogeneity in refractoriness as a proarrhythmic substrate: Theoretical evaluation by numerical simulation, *Jpn Circ J*, **64**, 121/129 (2000)
 - 32) W. T. Winfree: Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle, *Science*, **266**, 1003/1006 (1994)
 - 33) T. Ashihara, T. Namba, M. Ito, M. Kinoshita and K. Nakazawa: The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models, *J Electrocardiol*, **32**(Suppl), 129/138 (1999)
 - 34) T. Ashihara, T. Namba, N. Ishimoto, Y. Sugimoto, M. Ito, M. Kinoshita, T. Ikeda and K. Nakazawa: Vortex Wave Filament Dynamics in Three-Dimensional Computer Ventricular Models, *Circulation*, **100**-18(Suppl I), 873 (1999)
 - 35) T. Namba, T. Ashihara, K. Nakazawa and T. Ohe: Effect of pilsicainide, a pure sodium channel blocker, on spiral waves during atrial fibrillation. Theoretical analysis by numerical simulation, *Journal of Electrocardiology*, **32**, 321/334 (1999)
 - 36) 芦原, 山田, 杉本, 他: アミオダロンによる spiral wave の停止効果: コンピュータシミュレーションによる実験的検討, *基礎・治療*, **20**(Suppl 1), 536/540 (2000)